

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	451296	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

RAN 4039/29-003

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
15795/74	28-11-74	Suiza
12342/75	23-9-75	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<u>E07D/A61K</u>	<u>442.976</u>

(24) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOINDOL"

(71) SOLICITANTE (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)
ROLAND JAUNIN

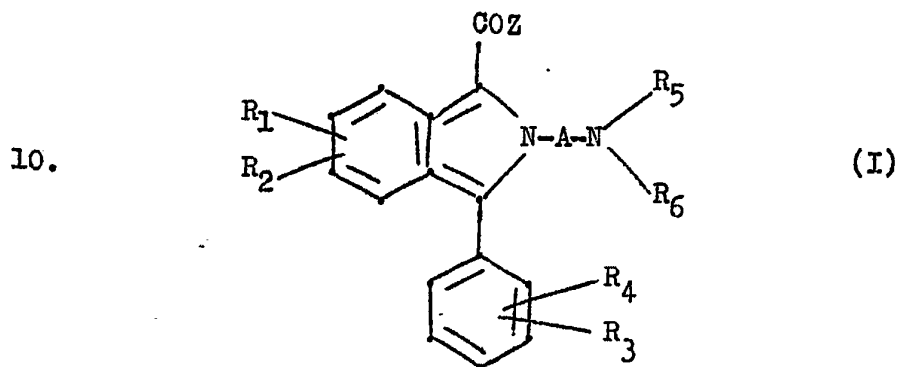
(73) TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A:

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN GUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de isoindol. Más concretamente, el invento se refiere a derivados de isoindol, a un procedimiento que los contienen.

5. Los derivados de isoindol proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



15. en la que

A representa un grupo de alquileo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono,

Z representa el grupo -OR o $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$;

20. R representa un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, alilo o aralquilo,

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo, alcoxilo o trifluorometilo y

25. R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, arilo o aralquilo y

R₇ y R₈ representan cada uno, independientemente,

- un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi-alquilo o aralquilo con la salvedad de que uno, por lo menos, de R_7 y R_8 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno,
5. y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.
- La expresión "alquilo", tal como se utiliza en esta descripción, sola o combinación tal como en "alcoxilo", se refiere a grupos hidrocarbúricos saturados
10. de cadena lineal o ramificada que contiene 6 átomos de carbono a lo sumo, como los grupos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares. La expresión "alquileno" se refiere a grupos alquilénicos de cadena lineal o ramificada como los grupos de etileno, metil-
15. etileno, trimetileno, tetrametileno y similares. La expresión "cicloalquilo", sola o en combinación, comprende grupos de cicloalquilo de C_3-C_6 (o sea los grupos de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). La expresión "halógeno" significa flúor, cloro,
20. bromo y yodo. La expresión "arilo" se refiere a grupos aromáticos mononucleares o polinucleares en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden substituirse por alquilo, alcoxilo o halógeno como fenilo, halofenilo, metoxifenilo y similares. La expresión "átomo o grupo partiente"
25. comprende un átomo de halógeno, un grupo de arilsulfonilo-xilo tal como el grupo de tosiloxilo y un grupo de alquil-sulfonilo-xilo tal como el grupo de mesiloxilo. La expresión "grupo protector" comprende grupos de acilo como grupos de alcanoilo (por ejemplo el grupo de acetilo), gru-

pos de carbalcoxilo (por ejemplo el grupo de carbometo- xilo), grupos de carbofenilalcoxilo (por ejemplo el grupo de carbobenzoxilo) y el grupo de bencilo.

En una modalidad preferida del presente invento,

5. R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidró- geno o de halógeno o un grupo de trifluorometilo. En una modalidad más preferida, R_4 representa un átomo de hidró- geno y R_1 representa un átomo de cloro o fluor o un grupo de trifluorometilo. De nuevo, en una modalidad más prefe- 10. rida, R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidróge- no, cloro o fluor. Por otra parte se prefieren los com- puestos de la fórmula I en donde R_6 representa un grupo de alquilo, especialmente el grupo de etilo o isopropilo. En una ulterior modalidad preferida, A representa el gru- 15. po de etileno o trimetileno. De nuevo, se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde Z representa el grupo -OR o -NHR₇. R y R₇ representan, de preferencia, un grupo de alquilo, especialmente el grupo de etilo o isopropilo.

Como resultará evidente de cuanto precede, se

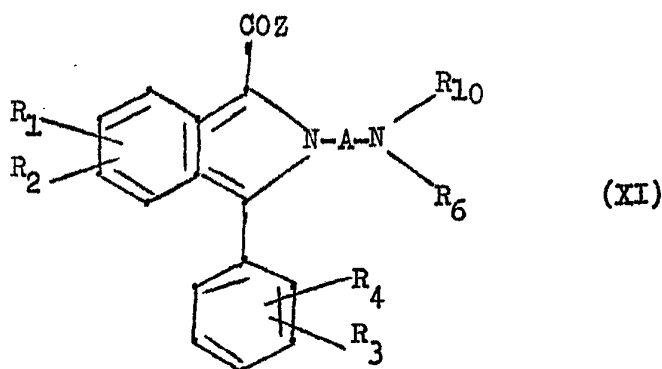
20. prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en donde R_4 representa un átomo de hidrógeno, R_1 repre- senta un átomo de cloro o flúor o un grupo de trifluoro- metilo, R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidró- geno, cloro o fluor, R_6 representa el grupo de etilo o 25. isopropilo, A representa el grupo de etileno o trimeti- leno, Z representa el grupo -OR o -NHR₇ y R y R₇ represen- tan el grupo de etilo o isopropilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son: ester etílico de ácido 5-cloro-2-[4-(isopropilamino)-pen-

til]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 2-[3-(ciclohexilamino)propil]-5-
-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico.

Según el procedimiento proporcionado por el pre-
5. sente invento los derivados de isoindol antes citados (o
sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adi-
ción de ácido aceptables en farmacia) se preparan disocian-
do el grupo protector presente en un compuesto de la fór-
mula general

10.



15.

en la que

A, Z, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen el significado
antes indicado y

20.

R₁₀ representa un grupo protector,
y si se desea, convirtiendo un compuesto de la fórmula I
obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en far-
macia.

25.

La disociación del grupo protector en un com-
puesto de la fórmula XI se lleva a cabo según diversos mé-
todos de por sí conocidos según sea la naturaleza del gru-
po protector presente. Cuando el grupo protector es un
grupo de acilo o carboalcoxilo, entonces la disociación
se lleva a cabo bajo las condiciones habituales para la

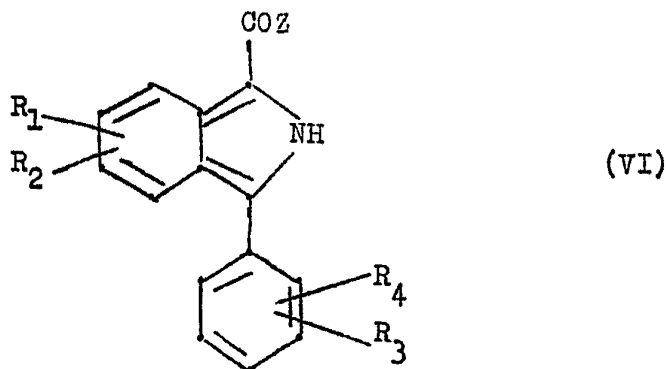
hidrólisis ácida o la hidrólisis alcalina, porejemplo, en presencia de una solución etanólica de ácido clorhídrico, hidróxido sódico o hidróxido potásico a una temperatura comprendida entre alrededor de 50°C y la temperatura

5. de reflujo de la mezcla. La disociación del grupo de carbobenzoxilo puede llevarse a cabo, por ejemplo, con ácido bromhídrico en ácido acético glacial o mediante hidrogenación catalítica. El grupo benílico se disocia, de preferencia, hidrogenolíticamente.

10. Los compuestos de la fórmula I son básicos y pueden convertirse en sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Estas sales son, por ejemplo, las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico,

15. ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido salicílico y ácido tartárico y con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

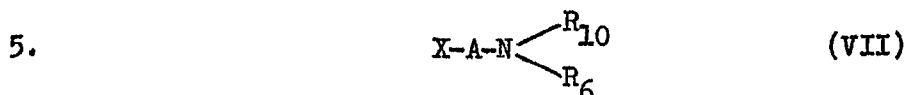
20. Los compuestos de la fórmula XI pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI



25.

en la que

Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado antes indicado, con un compuesto de la fórmula general



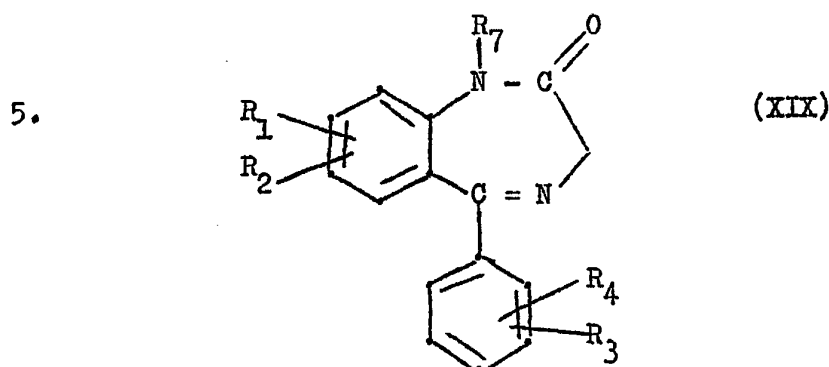
en la que

R₆, R₁₀, A y X tienen el significado antes indicado.

- La reacción de un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula VII se lleva a cabo según métodos de por sí conocidos; convenientemente en presencia de un exceso del compuesto de la fórmula VII. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, éter dimetílico de dietilenglicol, triamida de ácido hexametilfosfórico y similares. El disolvente preferido es la dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo de preferencia a una temperatura comprendida entre unos 0°C y 100°C, más preferentemente entre alrededor de 40°C y 70°C. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, después de convertir primero el compuesto de la fórmula VI en un derivado de 2-alcalinometálico correspondiente. Los derivados 2-alcalinometálicos, entre los que se prefieren los derivados de 2-sodio, se preparan según métodos conocidos utilizando agentes que son habituales para esta finalidad (por ejemplo hidruro sódico, etilato sódico y similares).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los compuestos de la fórmula VI en donde Z representa el grupo -OR o -NHR₇, R y R₇ tienen el significado antes indicado, pueden prepararse a partir de los com-

puestos de la fórmula general



10.

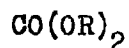
en la que

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_7 tienen el significado antes indicado,

mediante reacción en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, triamida de

15.

ácido hexametilfosfórico o similares, si se desea en presencia de un éster de ácido carbónico de la fórmula general



en la que

20.

R tiene el significado antes indicado, con una base fuerte tal como hidruro sódico, tercibutolato potásico o similares. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, bajo nitrógeno a una temperatura comprendida entre alrededor de -20°C y 100°C , de preferencia alrededor

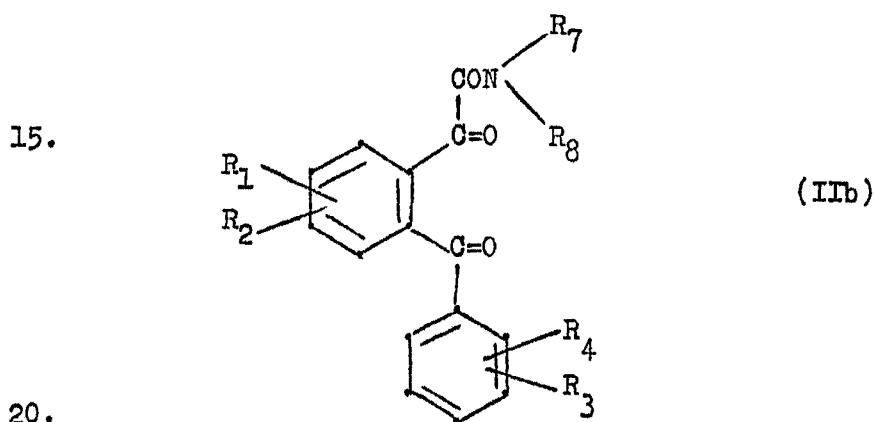
25.

de 50°C - 80°C . Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un éster de ácido carbónico, se obtiene un compuesto de la fórmula VI en donde Z representa el grupo $-\text{OR}$. Por otra parte, cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de un éster de ácido carbónico se obtiene una

amida correspondiente, o sea, un compuesto de la fórmula VI en donde Z representa el grupo $-NHR_7$. Un compuesto de la fórmula VI no precisa aislarse antes de su ulterior reacción con un compuesto de la fórmula VII. Además,

5. la ulterior reacción (con un compuesto de la fórmula VII) puede llevarse a cabo en el medio reaccional en donde se prepara el compuesto de la fórmula VI.

Los compuestos de la fórmula VI en donde Z representa el grupo $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ donde R_7 y R_8 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno pueden prepararse en forma de por sí conocida aminando reductivamente un compuesto N,N-disustituido correspondiente de la fórmula



con amoníaco. Convenientemente, el compuesto de la fórmula IIb se amina reductivamente con formato amónico en ácido fórmico a la temperatura de reflujo de la mezcla.

25. Los compuestos de la fórmula VII son conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos.

Los derivados de isoindol proporcionados por este invento (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición aceptables en farmacia) pueden utilizar-

- se como medicamentos. Por ejemplo, tienen marcada actividad anoréctica y son apropiados como supresores del apetito, especialmente, porque, al contrario que otros inhibidores del apetito, no presentan prácticamente ninguna actividad estimulante del sistema nervioso central.
5. La actividad anoréctica se demuestra administrando per os a grupos de 6 ratas machos cada uno, que en la prueba reciben alimento ad libitum durante 48 horas, el derivado de ensayo en cuatro dosis de 300 milimoles por kg, o menos,
10. en goma arábiga al 5%. A las 24 horas y a las 48 horas de la primera administración se determina el consumo de alimento por pesada de los recipientes alimentarios y se le compara con el consumo de alimento de los animales testigos no tratados (100 %). Se designa con DE_{65} la dosis en mg/kg con la que el preparado reduce el consumo de alimento al 65 % del de los testigos. Así, por ejemplo, el éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico (derivado A) presenta una DE_{65} de 42 mg/kg; el éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(dietilamino)-propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico (derivado B) presenta una DE_{65} de 35 mg/kg; y el éster etílico de ácido 5-cloro-3-(p-clorofenil)-2-[2-(dietilamino)etil]-isoindol-1-carboxílico (derivado C) presenta una DE_{65} de 27 mg/kg. Los índices de toxicidad (DL_{50}) se determinaron en el ratón por métodos estandarizados y fueron para los derivados A y B de 1250 mg/kg y para el derivado C de 2500 mg/kg.
- 15.
- 20.
- 25.

Los derivados de isoindol proporcionados por este invento pueden utilizarse como medicamentos, por ejem-

5. plo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para administración enteral o parenteral como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Pueden contener, asimismo, otras sustancias de valor terapéutico.

10. Las formas de dosificación farmacéutica convenientes contienen alrededor de 1 a 30 mg de un compuesto de la fórmula I. La gama de dosificación oral apropiada se encuentra entre alrededor de 0,1 mg/kg por día y alrededor de 0,5 mg/kg por día. Sin embargo, esta gama puede aumentarse o disminuirse según las exigencias del paciente y las instrucciones del facultativo que lo atiende.

15. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

20. Se disuelven en 10 cc de ácido acético glacial 4,8 g (10 mmol) de éster etílico de ácido 2-[2-[(benciloxycarbonil)amino]etil]-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carbo-

- xílico; se le adicionan 15 cc de una solución de ácido bromhídrico al 33% en ácido acético glacial. Se deja reposar la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente con sacudimiento ocasional y luego se vierte en 150
5. cc de éter. Se separan por filtración bajo succión los cristales precipitados y se lavan con éter. La recristalización en etanol da bromhidrato de éster etílico de ácido 2-(2-aminoetil)-5-cloro-3-fenil-isoindol-1-carboxílico; punto de fusión 230^o-234^oC (descomposición).
10. Para obtener la base libre se trata el bromhidrato obtenido según el párrafo precedente con carbonato sódico 2-N en presencia de éter. El extracto etéreo, protegido de la luz, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo cristaliza mediante la
15. trituración con éter. La recristalización en éter/hexano da cristales casi incoloros de éster etílico de ácido 2-(2-aminoetil)-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 84^o-86^oC.
- El material de partida puede prepararse como
20. sigue:
- Se hacen reaccionar 15,0 g (0,05 mol) de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico con 25,8 g (0,1 mol) de 2-[(benciloxicarbonil)amino]etilbromuro. Se obtiene un producto oleoso bruto que se
25. cromatografía sobre 250 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo (4:1) en calidad de eluyente. De las fracciones uniformes se obtiene el éster etílico de ácido 2- $\left[2-[(benciloxicarbonil)amino]etil\right]$ -5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico, punto de fusión 102^o-104^oC.

La recristalización en etanol aumenta el punto de fusión hasta 104°-105° C.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos que contienen los derivados de isoindol proporcionados por el presente invento:

5.

EJEMPLO A

Se preparan pastillas de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
10. Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico	5,46 mg
15. Lactosa	57,54 mg
Almidón de maíz	54,00 mg
Talco	2,70 mg
Estearato de magnesio	<u>0,30 mg</u>
Peso total	120,00 mg

Se mezcla cuidadosamente el derivado de isoindol con la lactosa y se tamiza una porción del almidón de maíz. Se prepara una pasta con el almidón de maíz restante y se elabora con la mezcla en polvo hasta obtener, de forma conocida, un granulado. Luego se seca el granulado. Después de adicionar los ingredientes residuales se comprimen pastillas con un peso total de 120,0 mg.

25.

EJEMPLO B

Se preparan cápsulas de la composición siguiente:

Por cápsula

	Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico	5,46 mg
5.	Lactosa	104,54 mg
	Almidón de maíz	20,00 mg
	Talco	9,00 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,00 mg</u>
10.	Peso total	140,00 mg

- Para el llenado de unas 10.000 cápsulas se prepara para una cantidad de los ingredientes antes citados 10.000 veces superior. Se mezclan de forma homogénea 54,6 g del derivado de isoindol con la misma cantidad de lactosa. Esta mezcla se diluye luego adicionalmente con 109,2 g de lactosa y se mezcla de nuevo de forma homogénea. Se prosigue este procedimiento de dilución hasta que se consume toda la lactosa. Luego se adiciona el almidón de maíz, el talco y el estearato de magnesio y se distribuye de forma homogénea en una máquina mezcladora apropiada. Con una máquina encapsuladora se envasa la mezcla adabada en cápsulas cada una de 140 mg.
- 15.
- 20.

= . =

REIVINDICACIONES

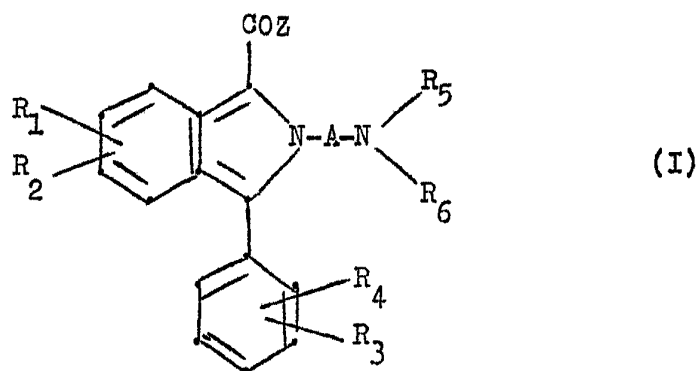
25.

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la demanda de patente española nº 442.976 depositada el 27 de Noviembre de 1975,

con prioridad de las demandas de patentes suizas núms.
15795/74 del 28-11-74 y 12342/75 del 23.9.75.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de isoindol, de la fórmula general

5.



10.

en la que

15. A representa un grupo de alquileo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono,

Z representa el grupo $-OR$ o $-N$ $\begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$,

R representa un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alilo o aralquilo,

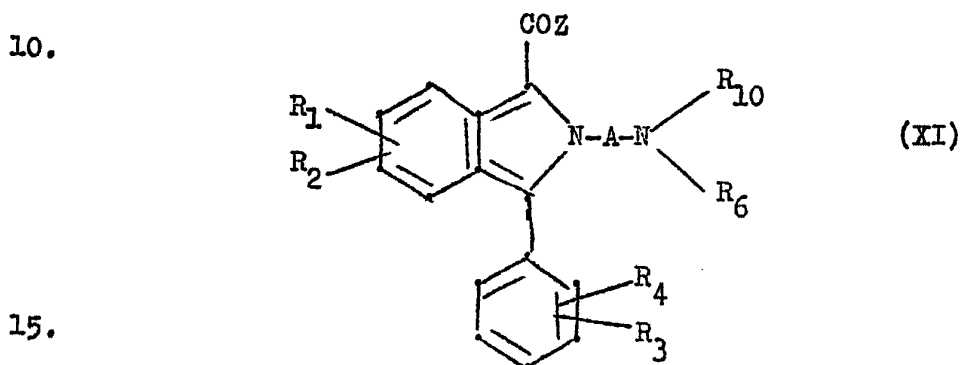
20. R_1, R_2, R_3 y R_4 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo, alcoxialquilo o trifluorometilo y

25. R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo o aralquilo, y

R_7 y R_8 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoialquilo o aralquilo con la salvedad de que uno, por lo menos, de R_7 y R_8 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno,

5. y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque en su realización comprende disociar el grupo protector presente en un compuesto de la fórmula general



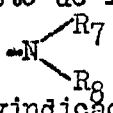
en la que

A, Z, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen el significado antes indicado y

R_{10} representa un grupo protector,

20. y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula XI en

25. donde Z representa el grupo $-OR$ o $-N$ , R tiene el significado expuesto en la reivindicación 1, con la excepción de alilo y R_7 y R_8 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, con la salvedad de que uno de R_7 y R_8 representa un átomo de hidrógeno.

- 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de trifluorometilo.
5. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 representa un átomo de hidrógeno, R_1 representa un átomo de cloro o de flúor o un grupo de trifluorometilo y R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor.
10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_6 representa un grupo de alquilo, de preferencia el grupo de etilo o isopropilo.
15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque A representa el grupo de etileno o trimetileno.
- 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque Z representa el grupo $-OR$ o $-NHR_7$.
20. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque R y R_7 representan, cada uno, un grupo de alquilo, de preferencia el grupo de etilo o isopropilo.
- 9.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque en una realización preferente R_4 representa un átomo de hidrógeno, R_1 representa un átomo de cloro o de flúor o un grupo de trifluorometilo, R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, R_6 representa el gru-
- 25.

po de etilo o isopropilo, A representa el grupo de etileno o trimetileno, Z representa el grupo -OR o -NHR₇ y R y R₇ representan, cada uno, el grupo de etilo o isopropilo.

5. 10.- Un procedimiento para la preparación de derivados de isoindol.

Ségún se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 7 SET. 1975

p.a.

JAIME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.